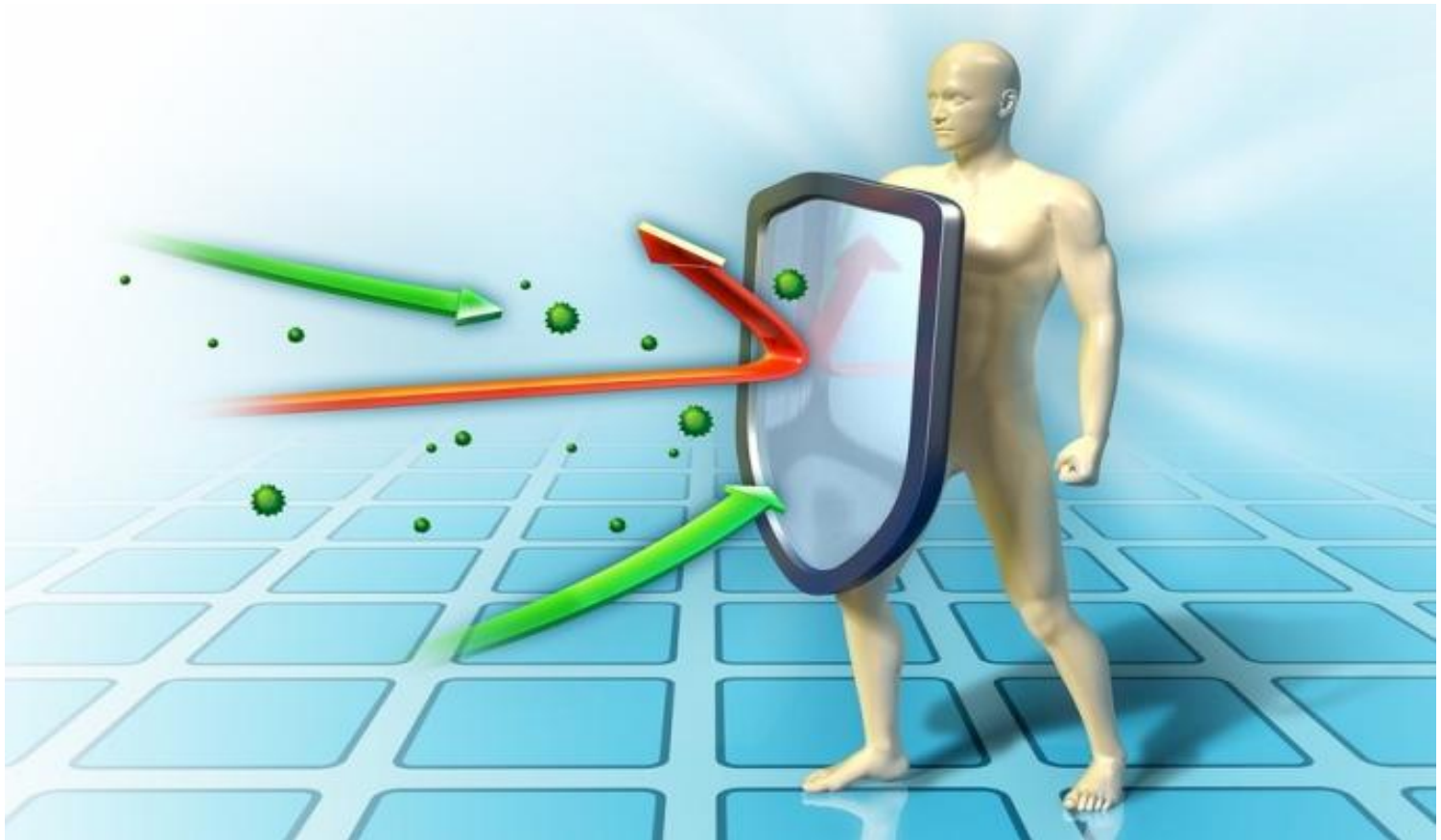


Понятие об иммунитете и его видах.

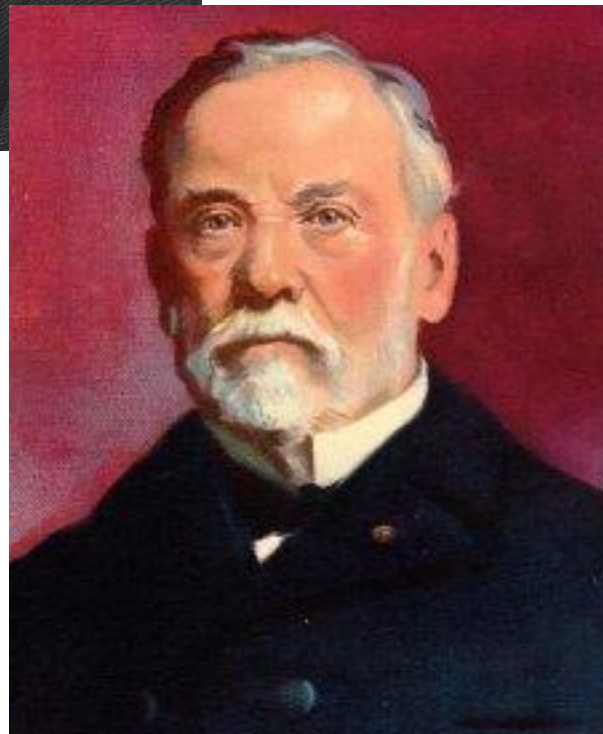
Факторы врожденного иммунитета.



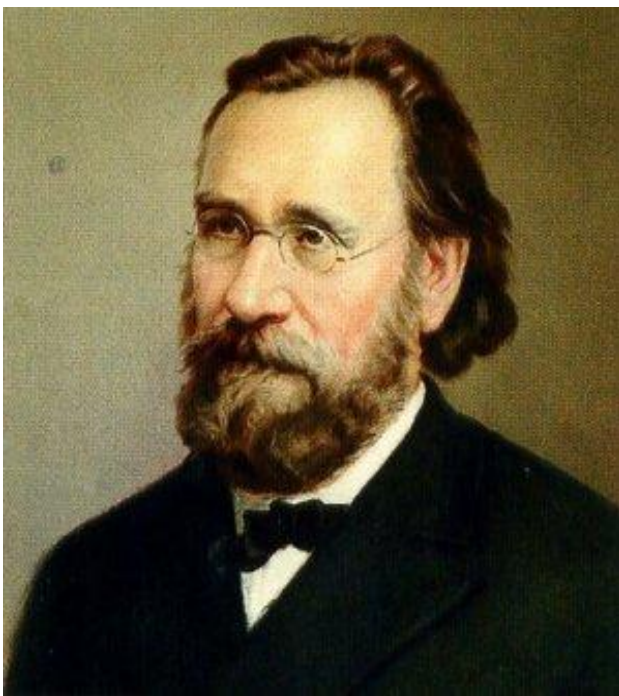
Основоположники иммунологии



Эдуард
Дженнер
прививка человеку
коровьей оспы

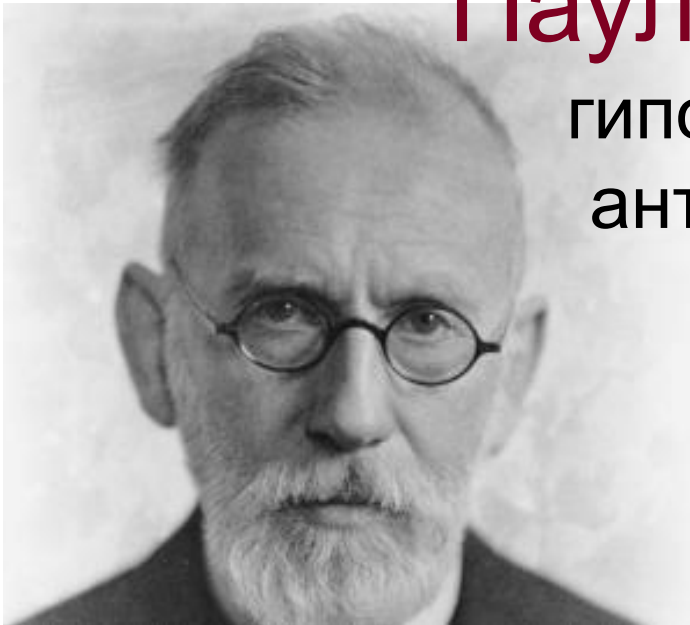


Луи Пастер
принцип получения
живых вакцин



Илья Ильич Мечников

клеточная
теория
иммунитета



Пауль Эрлих

гипотеза об
антителах





**Габричевский
Георгий
Норбертоич**
описал явления
хемотаксиса лейкоцитов



**Здродовский
Павел Феликсович**
обосновал
физиологическое
направление в
иммунологии



Н. А. Гайский
вакцины против
чумы, туляремии



Лев Зильбер
иммунология рака



Чумаков Михаил Петрович

вакцина против
полиомиелита,
кори, гриппа, паротита



Смородинцев
Анатолий
Александрович

Зарубежные исследователи «новой иммунологии» и современного периода:

Ф.М. Бернет - создание селекционно-клональной теории антителообразования, гибридомной технологии получения моноклональных антител

Ф.М. Бернет, П. Медовар — основоположники трансплантологии

Д.Миллер - описание гетерогенности лимфоцитов и существования субпопуляций

Дохерти и Цинкернагель – феномен «двойного распознавания»

Основоположники отечественной «НОВОЙ ИММУНОЛОГИИ» И современного этапа

А.Д.Адо — создатель клинической и экспериментальной аллергологии в России

Р. В. Петров — развитие отечественной неинфекционной иммунологии, генетический контроль иммунного ответа

А.А.Ярилин — фундаментальные исследования молекулярных и клеточных аспектов физиологии иммунной системы

В.А.Черешнев — исследования в области экологической иммунологии, причин формирования вторичных иммунодефицитов

Р.И.Сепиашвили — иммунореабилитология



Петров
Рэм Викторович



Москаленко Е.П., д.м.н. проф.,
засл. деятель науки России, зав.каф.
микробиологии и вирусологии №2



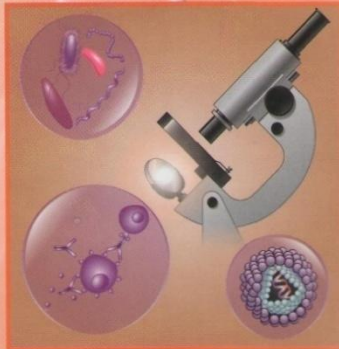
МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ, ВИРУСОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

УЧЕБНИК

Под редакцией академика
РАМН В.В. Зверева,
профессора М.Н. Бойченко

Том 2

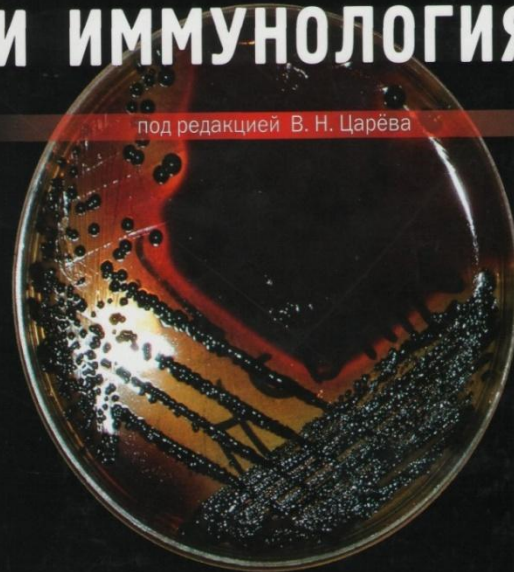
 ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



Под ред. Зверева В.В.

МИКРОБИОЛОГИЯ, ВИРУСОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

под редакцией В. Н. Царёва



практическая медицина



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Под ред. Царева В.Н.


Иммунитет

- это способ защиты живых
многоклеточных организмов от
потенциально
опасных клеток и молекул, необходимый
для

поддержания клеточного гомеостаза.
Обеспечивается факторами

Врожденного
иммунитета

Адаптивного (при-
обретенного)
иммунитета



Защита осуществляется как от экзогенных агентов, проникающих из внешней среды, так и эндогенных агентов — видоизмененных молекул собственного организма.

Основной источник внешней биологической агрессии - **микроорганизмы,**
внутренней — **опухолевые клетки.**

При формировании иммунного ответа
наблюдается последовательная
триада реакций:

1. распознавание потенциально опасных для организма объектов экзогенного и эндогенного происхождения
2. их элиминация
3. запоминание информации о контакте с ними (формирование иммунологической памяти)

Классификация видов иммунитета по этиологической направленности



Классификация видов иммунитета по этиологической направленности

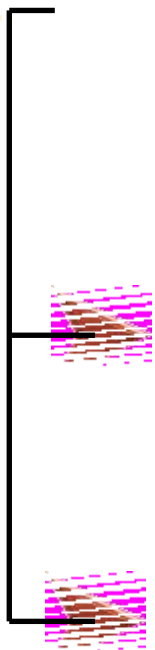


Классификация видов иммунитета по локализации



Классификация видов иммунитета по происхождению





Молекулы — мишени иммунитета:

1. PAMP -

образы патогенности, или патогенассоциированные молекулярные паттерны

(Pathogen-associated molecular patterns)

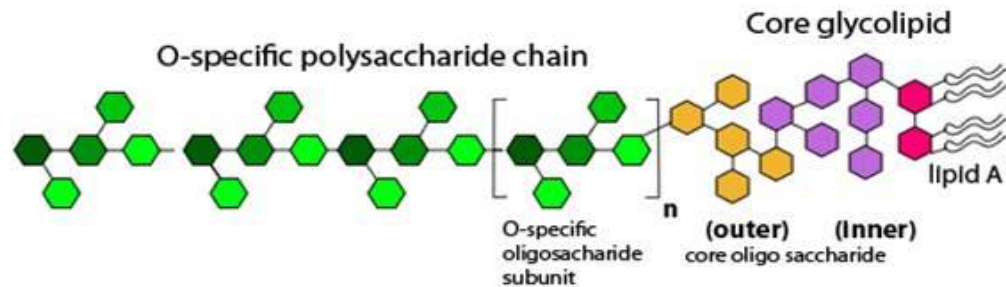
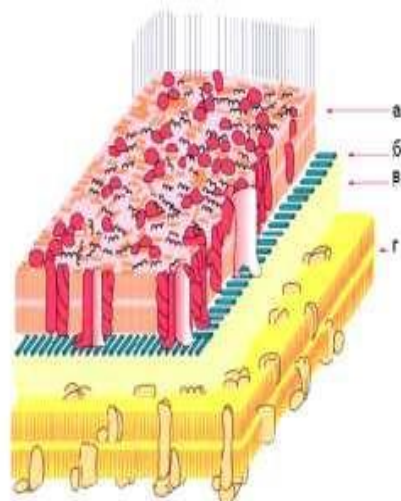
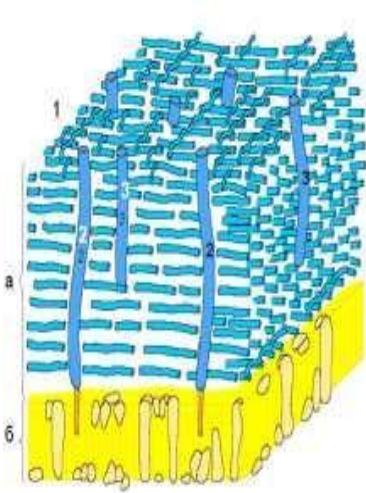
2.

Антигены

3. Стрессорные молекулы и образцы опасности

РАМР -

группы молекул, отсутствующие в организме-хозяина, но характерные для отдельных групп микроорганизмов, связанные с их патогенностью и заведомо опасные; не являются индивидуальными (эндотоксины Грам- бактерий, пептидогликан, микробные нуклеиновые кислоты или белки - флагеллин, префилин и др.)



Антигены —

высокомолекулярные соединения, способные специфически стимулировать иммунокомпетентные лимфоидные клетки и обеспечивать тем самым развитие иммунного ответа

Стрессорные молекулы и образцы опасности —

собственные молекулы организма на мембранах клеток, сигнализирующие преимущественно об опасности эндогенного происхождения (трансформации, повреждении, клеточном стрессе)

Врожденный иммунитет —

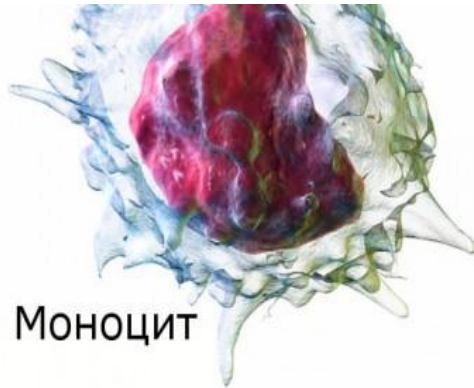
наследственно закрепленная система защиты,
объектом распознавания для которой являются PAMP и
DAMP, формирующаяся в онтогенезе постоянно, вне
зависимости от «запроса»

(возникла эволюционно раньше адаптивного):

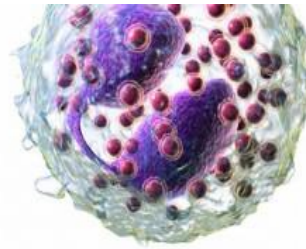
- а). формируется в период внутриутробного развития организма;
- б). предсуществует в организме всегда, независимо от наличия/ отсутствия биологической агрессии;
- в). популяция клеток реагирует как единое целое, при этом клетки не образуют клонов;
- г). обеспечивает распознавание и элиминацию объектов в первые несколько минут или часов после их обнаружения;
- д). характерно вовлечение в процесс клеток других систем организма
- е). не формируется иммунологической памяти

Клетки врожденного иммунитета

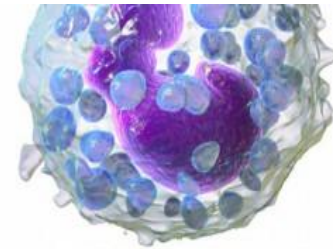
1. клетки миелоидного ряда (сегментоядерные лейкоциты — нейтрофилы, эозинофилы, базофилы; моноциты/макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки)
2. клетки лимфоидного происхождения - нормальные киллеры (NK)



Моноцит



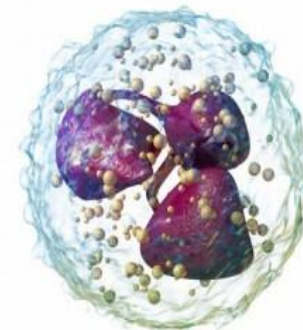
Эозинофил



Базофил



Лимфоциты



Нейтрофил

Гуморальные факторы врожденного иммунитета



Система комплемента

Цитокиновая сеть

Нормальные антитела

Белки воспаления (острой фазы): пентраксины, в т.ч. С-реактивный белок

Бактерицидные пептиды: дефензины; белок, связывающий ЛПС, и др.

Факторы развития аллергических реакций: биогенные амины (гистамин, серотонин), эйкозаноиды и др.

Нейтрофилы

- созревают в костном мозге, после чего 70% депонируется на его территории, остальные выходят в кровоток;
- это наиболее многочисленная (50-70%) фракция лейкоцитов периферической крови, имеют 4 типа гранул;
- очень мобильны, под действием хемокинов экстренно мигрируют из кровотока в очаг тканевого воспаления;
- короткоживущие клетки, погибающие после миграции в ткань в течение 3-5 суток в результате апоптоза.

Основные функции:

1. фагоцитоз с молниеносным запуском внутриклеточного переваривания и наиболее выраженной его интенсивностью
2. секреция цитокинов

Эозинофи

гранулярные сегментоядерные лейкоциты крови (0,5-2,0%), после циркуляции в крови мигрирует в ткани, преимущественно пищеварительного тракта.

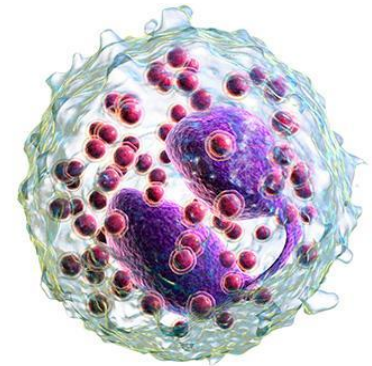
Основные функции:

1. уничтожение многоклеточных паразитов (гельминтов, мелких эукариотов) путем внеклеточного цитолиза;
2. разрушение вирусной РНК за счет ферме

РНК-азы;

3. секреция цитокинов

4. обладают слабой фагоцитарной активностью



Эозинофил



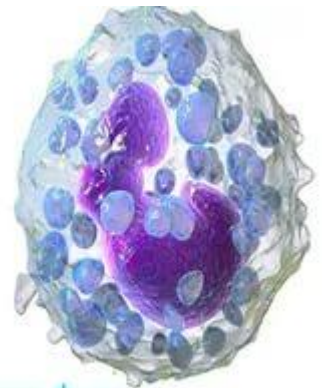
Базофилы и тучные клетки (мастоциты)

Имеют сегментированное ядро, базофильные гранулы и дополнительные этапы созревания после костного мозга в селезенке и др. органах.

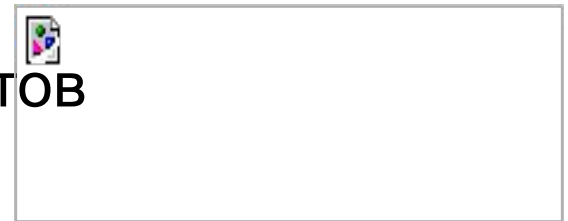
Базофилы являются клетками крови, но быстро мигрируют в ткани; мастоциты — тканевые

Основные функции — участие в формирова

1. воспаления
2. реакций аллергической гиперчувствительности
3. защиты от многоклеточных паразитов



Базофилы



Дендритные клетки (ДК)

Гетерогенная популяция, преимущественно миелоидного ряда, малая часть — лимфоидного ряда.

Имеют характерную отростчатую форму.

Незрелые ДК мигрируют из кровотока в барьерные ткани (подтип ДК эпидермиса называется клетками Лангерганса).

Созревают при перемещении их из барьерных тканей в лимфу (вуалевые клетки), далее в Т-зоны лимфоузлов (интердигитальные клетки).

Зрелые миелоидные ДК заселяют селезенку, брыжеечные лимфоузлы, лимфоузлы кожи; лимфоидные ДК - тимус.

Основная функция:

Моноциты и макрофаги (система мононуклеарных фагоцитов)

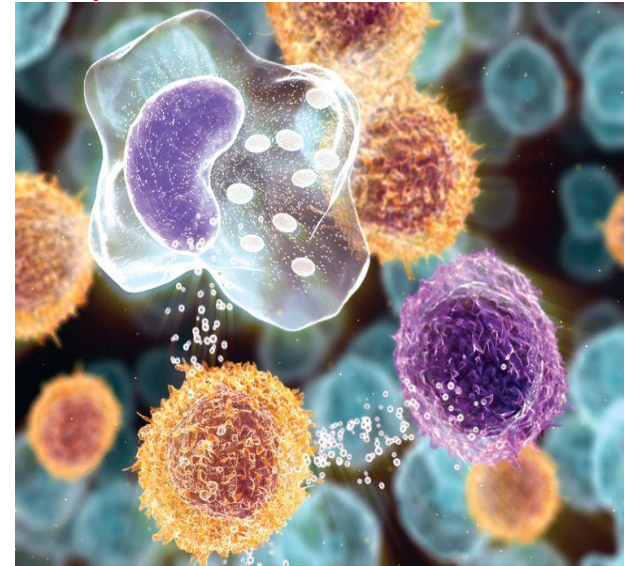
Моноциты – циркулирующие в крови клетки, при миграции в ткань трансформируются в макрофаги и дендритные клетки.

Разновидности макрофагов:

1. резидентные (возникают при спонтанной миграции практически во все ткани, имеют различия в морфологии и названии в зависимости от типа ткани);

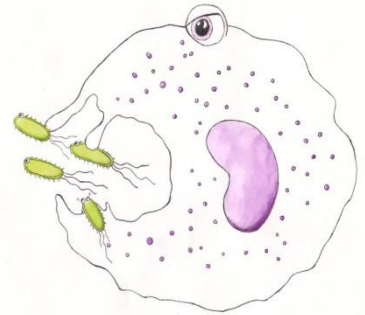
2. воспалительные (формируются при экстренной миграции в очаг воспаления)

Продолжительность жизни – 40-60 суток



Основные функции моноцитов/макрофагов:

- распознавание всех видов паттернов
- фаго- и пиноцитоз клеток-мишеней и клеточных фрагментов с последующим внутриклеточным киллингом,
- секреция широкого спектра цитокинов (семейства ИЛ-1 и провоспалительных), гормонов, компонентов комплемента, белков межклеточного матрикса и др. (иммунорегуляция)
- процессинг и представление антигенов Т-лимфоцитам

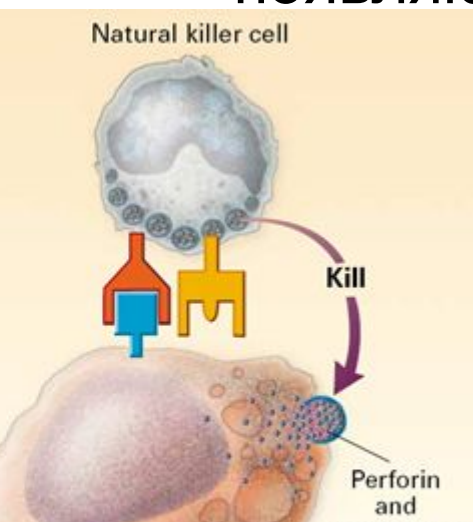


Естественные, или нормальные, киллеры

большие гранулярные лимфоциты; отделяются в костном мозге от Т-клеточной линии; мигрируют в периферические лимфоидные органы. Не имеют антигенраспознающих рецепторов.

Компоненты гранул: перфорины, гранзимы, гранулолизин

Распознают эндогенные стрессорные молекулы, появляющиеся на клетках-мишенях собственного организма при их трансформации, инфицировании и, при клеточном стрессе и др.

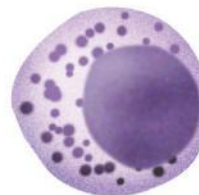


Механизм уничтожения

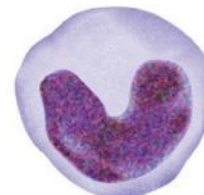
Основные маркеры:



Mast cell



Natural killer cell



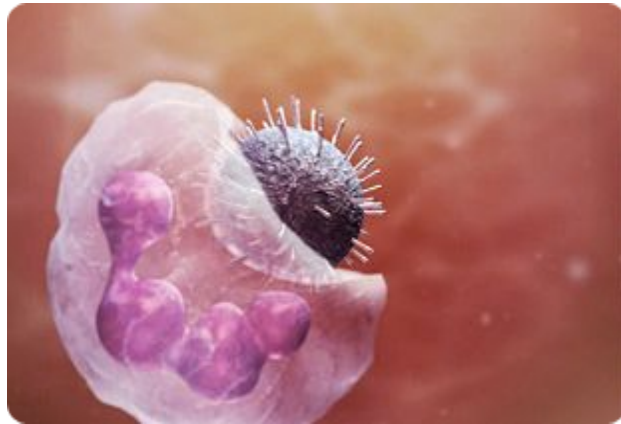
Monocyte



Macrophage

Фагоцитоз

- Это захват и поглощение специализированными клетками организма корпускулярных частиц размером не менее 0,5 мкм. Является одним из вариантов эндоцитоза.

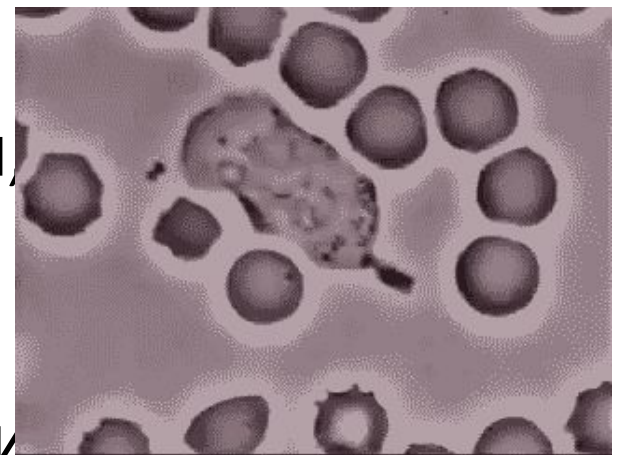


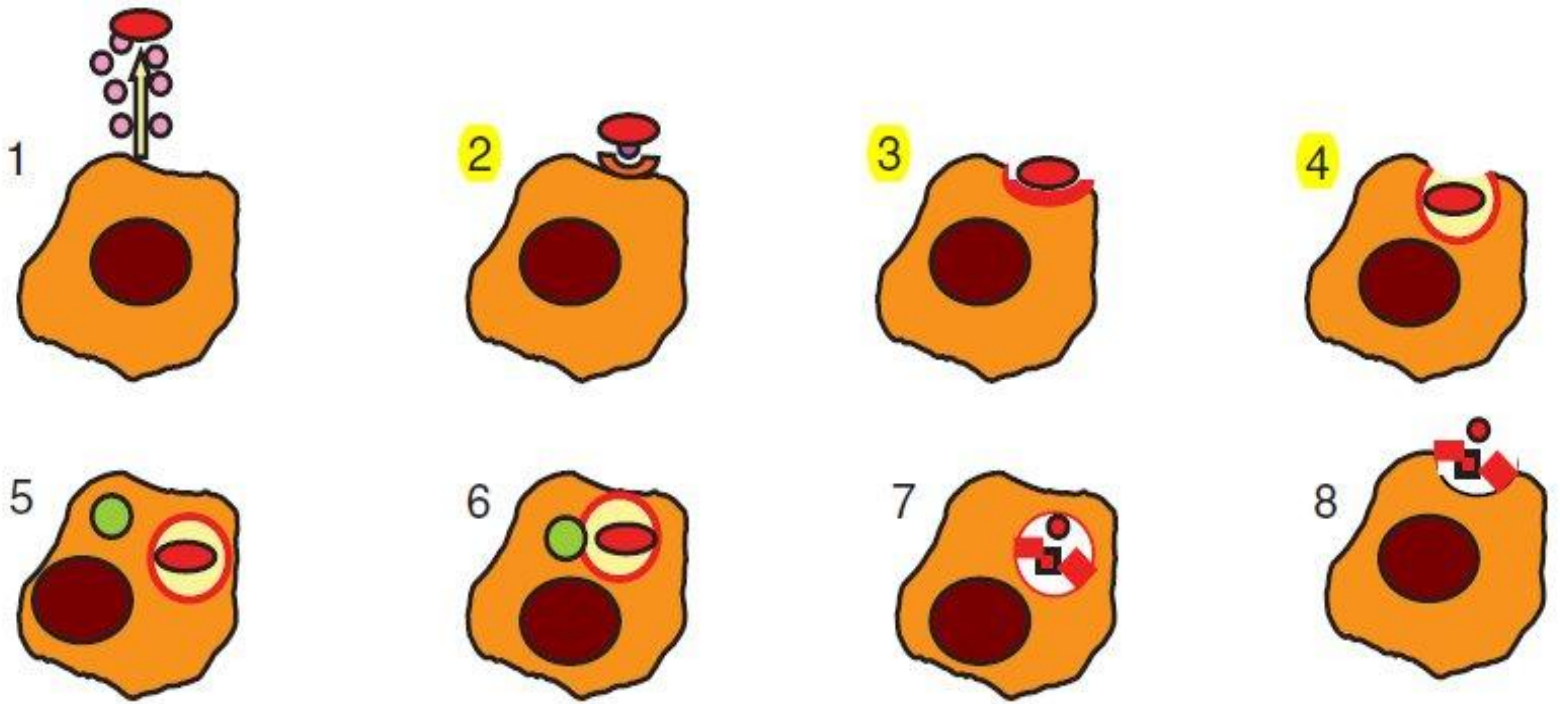
Клетки, обладающие фагоцитарной активностью:

1. «Профессиональные» фагоциты – Нф и Мн/Мф,
2. Прочие клетки – эозинофилы, базофилы, тучные и дендритные клетки.

Стадии фагоцитоза

- Хемотаксис,
- Адгезия,
- Активация мембраны,
- Погружение,
- Образование фагосомы,
- Образование фаголизосомы,
- Киллинг и переваривание,
- Выброс продуктов деградации





Стадии фагоцитоза

1 — хемотаксис, 2 — адгезия, 3 - активация мембраны, 4 — погружение, 5 - образование фагосомы, 6 - образование фаголизосомы, 7 - киллинг и переваривание, 8 - выброс продуктов деградации

**В зависимости от реализации
бактерицидного эффекта различают
фагоцитоз:**

а). Завершенный (с лизисом мишени)

б). Незавершенный (при туберкулезе, гонорее, менингококковых, стафилококковых инфекциях, бруцеллезе, чуме и др.)

«Нейтрофильный» фагоцитоз

эффективен

при инфекциях, вызванных внеклеточными патогенами (гноеродные кокки, энтеробактерии и др.),

«макрофагальный» - при инфицировании внутриклеточными бактериями.



Гуморальные факторы

Система комплемента

– это многокомпонентная полиферментная самособирающаяся система сывороточных белков (более 20), которые в норме находятся в неактивном состоянии.

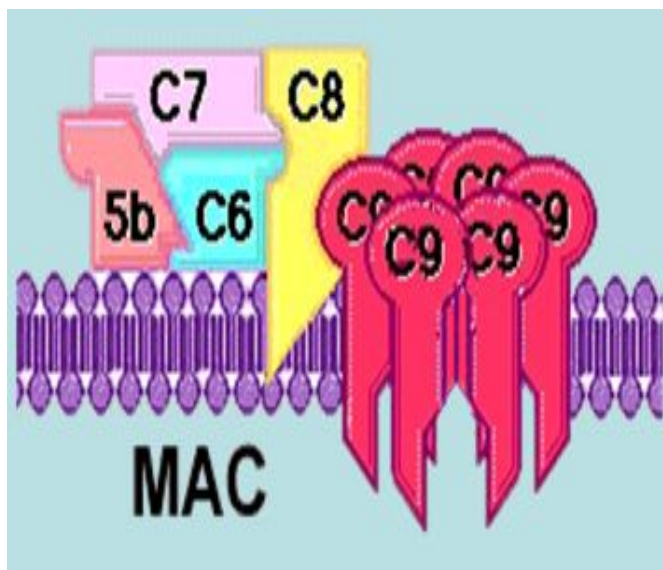
Пути активации:

1. классический
2. альтернативный
3. лектиновый

Фазы активации комплемента

- 1. Запуск активации (участвуют факторы С1-С5, конвертазы С3, С5 и ряд других белков)
- 2. Формирование литического комплекса факторами С5-С9, атака клеточной мембраны, ее перфорация и коллоидно-осмотический лизис клетки-мишени

Пути активации отличаются особенностями 1-й фазы, а фаза клеточного лизиса проходит однотипно.



1-ая фаза активации

Классический путь

1. Активатор – иммунный комплекс Аг-Ат, который узнается С1-компонентом;
2. последующая активация С4 и С2 и формирование фермента С3-конвертазы;
3. расщепление ключевой молекулы С3 на фрагменты С3в и С3а;
4. формирование С5-конвертазы и расщепление С5 на фрагменты «а» и «в» .

Энергетически наиболее выгоден, активируется вся молекула компонента

Лектиновый путь

1. распознавание углеводов на поверхности микробной клетки маннозосвязывающим лектином сыворотки крови (белком, подобным C1 классического пути);
2. активация сразу с C4 и C2-компонентов
3. далее идет аналогично классическому пути.

Альтернативный путь

1. гидролиз C3 на поверхности микробной клетки (обычно на ЛПС клеточной стенки Гр- бактерий)
2. образование C3-конвертазы с участием белков системы комплемента В, Д и Р (пропердина)*, которая представлена комплексом C3bBbP и фиксирована на ЛПС
3. запуск дальнейшей цепочки, минуя C1, C4 и C2.

Биологические эффекты продуктов активации компонента

1. лизис клеток

(все пути активации завершаются образованием мембраноатакующего комплекса);

2. «анафилотоксическое» действие

(C3a, C4a и C5a связываются с рецепторами базофилов, индуцируют выброс гистамина, серотонина и др. медиаторов воспаления, привлекают фагоциты в очаг);

3. Опсонизация

(C3b, C4b повышают адгезию объекта фагоцитоза на мембранах Мф, Нф, Эф и тем самым усиливают поглотительную активность фагоцитов.



Цитокины

- Это система низкомолекулярных белков организма, синтезируемых преимущественно активированными клетками иммунной и кроветворной систем, регулирующих межклеточные взаимодействия.

(«универсальный» язык общения всех клеток)

Классификация цитокинов



Участвующие в развитии воспаления
(провоспалительные):
ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, ИЛ17,
ИЛ18, хемокины,
колониестимулирующие
факторы

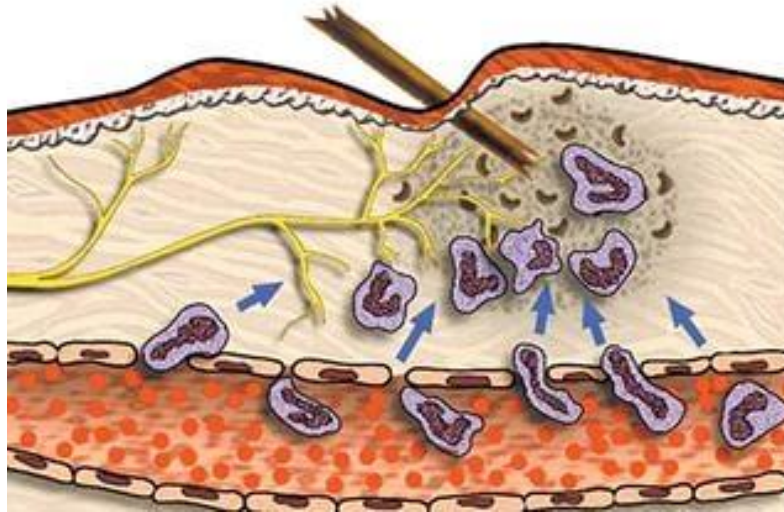
Сдерживающие воспалительную реакцию
(противовоспалительные): ИЛ-4, ИЛ-10

Структурно-функциональные семейства цитокинов:

1. интерфероны типа I — III (ИФН- α , β , γ и др.);
2. интерлейкины 1, 6, 10, 12, 17 (в настоящее время насчитывается до 34 различных ИЛ);
3. хемокины;
4. фактор некроза опухолей;
5. цитокины Т-хелперов (1 и 2);
6. гемопозитические факторы и др.

Свойства цитокинов

- Отсутствие специфичности в отношении антигенов,
- Функционирование по принципу сети,
- Участие в регуляции межклеточных взаимодействий при воспалении, иммунном ответе, гемопоэзе,
- Растворимая (секретируемая) форма или связанная с мембранами клеток форма



Результат активации гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета – формирование базовой **реакции инфекционного воспаления** (в течение нескольких часов после внедрения патогена во внутреннюю среду организма)